

THESIS

TÜBINGEN

1967

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. Georg Schmidt

Über die gemeinsame Wirkung von Äthylalkohol
und 2-Methyl-3-ortho-tolyl-4(3H)-chinazolinon
(Revonal®) im Tierversuch

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Erwin H. Joswig
aus Mülheim/Ruhr

1967

9095

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. Georg Schmidt

Über die gemeinsame Wirkung von Äthylalkohol
und 2-Methyl-3-ortho-tolyl-4(3H)-chinazolinon
(Revonal[®]) im Tierversuch

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Erwin H. Joswig
aus Mülheim/Ruhr

1967

D e k a n : Professor Dr. med. F. Lembeck
1. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. H. J. Mallach
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. Gg. Schmidt

Disposition	Seite
Einleitung	1
Eigene Untersuchungen	5
I. Methodik	5
II. Zubereitung der Revonal-Dosen für die orale Applikation	5
1. Revonal-DMSO-Leinöl-Lösung	6
2. Revonal-Wasser-Leinöl-Suspension	7
III. Bestimmung der mittleren tödlichen Dosis (DL_{50}) von Revonal	8
1. Untersuchungen mit Revonal-Lösungen in Dimethylsulfoxyd und Leinöl	8
2. Verhalten der Tiere im Versuch	11
3. Untersuchungen mit Revonal in Wasser-Leinöl-Suspensionen	13
4. Verhalten der Tiere im Versuch	16
IV. Kombinationsversuche mit Revonal und Äthylalkohol	16
1. Methodik	16
2. Versuchsergebnisse	18
3. Auswertung der Versuchsergebnisse	23
4. Verhalten der Tiere in den Kombinationsversuchen	25
Diskussion	29
Zusammenfassung	35
Literatur	36

Einleitung

Auf Selbstmord- und Unglückstodesfälle durch gemeinsame Wirkung von Arzneimitteln und Äthylalkohol (im folgenden Alkohol) wurde in den letzten Jahren verschiedentlich hingewiesen. So beobachteten JETTER und McLEAN schon 1943 Todesfälle, die durch kombinierte Alkohol-Barbital-Wirkung verursacht worden waren, wobei die Menge jeder einzelnen Substanz allein den Tod nicht zur Folge gehabt hätte. Gleiche Beobachtungen geschrieben 1963 auch EEROLA und ALHA.

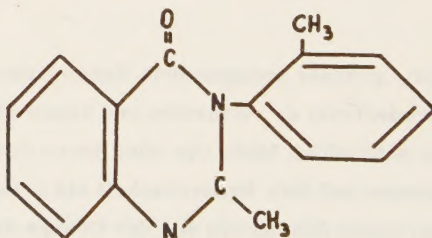
Es sind allerdings nicht nur unerwartete Todesfälle bekannt, sondern als Nebenwirkungen auch Erscheinungen wie Schwindel, Ohnmacht und Erbrechen beobachtet worden. ELBEL beschrieb 1938 eine Verstärkung der Alkoholintoxikation und der Rauschsymptome nach Veronal[®]-Einnahme. PETER berichtete 1939 über eine vierstündige Ohnmacht durch gemeinsame Wirkung von Alkohol und Cibalgin[®].

Die Notwendigkeit, gewisse unangenehme Nebenwirkungen gerade der Barbitursäurederivate zu vermeiden und einem Mißbrauch vorzubeugen, führte schließlich Mitte der 30er Jahre dazu, auch andere Arzneistoffklassen auf ihre Brauchbarkeit als Schlafmittel zu prüfen. Unter diesen haben Substanzen aus der Gruppe der Hydropyridin- und Piperidinreihe eine große praktische Bedeutung als Hypnotica gewonnen (PRIBILLA, 1959). In diese Reihe gehören zum Beispiel Doriden[®], Contergan[®], Persedon[®] und Noludar[®]. Aus der Reihe der Benzodiazepine ist das Schlafmittel Mogadan[®] hervorgegangen; das Hypnoticum Revonal[®] schließlich ist ein Chinazolinon-derivat.

Aus allen bisherigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen und aus

der praktischen Erfahrung hat sich ergeben, daß der Schlafmittelwirkung in Verbindung mit Alkoholgenuß die größte Bedeutung zukommt. OSTERHAUS (1964) meint, es sei für die zu erwartenden Reaktionen gleichgültig, welche chemische Struktur die verschiedenen Schlafmittel besitzen. Zwar sind Todesfälle durch die Wechselwirkung zwischen Alkohol und den oben erwähnten, neu entwickelten Schlafmitteln bisher nicht mit Sicherheit bekannt geworden, doch ist wiederholt vor der gleichzeitigen Einnahme dieser Hypnotica und Alkohol gewarnt worden (LANGE, 1956; DLOUHY, 1960; v. SKRAMLIK, 1961).

GUJRAL, LAXENA und TUVARI (1955) entdeckten - auf der Suche nach synthetischen Malariamitteln - zum erstenmal die hypnotische Wirkung verschiedener Derivate des 4(3H)-chinazolinons. BOISSIER, DUMONT und MALEN (1958) konnten tierexperimentell das 2-Methyl-3-ortho-tolyl-4(3H)-chinazolinon als das Derivat mit der größten hypnotischen Wirkung identifizieren. Diese Verbindung entspricht folgender Konstitutionsformel:



2-Methyl-3-ortho-tolyl-4(3H)-chinazolinon besteht aus weißen Kristallen, die nur wenig in Wasser oder Alkohol löslich und in Äther unlöslich sind. Der Schmelzpunkt liegt im Mikroschmelzpunktapparat nach KOFLER bei $113 - 114^{\circ} \text{C}$. Die hypnotische Wirkung dieser Substanz wird durch Pentobarbital und Methylpentynol potenziert. Durch zusätzliche Gaben nicht hypnotischer 2-Methyl-3-ortho-tolyl-

4(3H)-chinazolinon-Dosen können wirksame Dosen einer dieser Substanzen tiefe Narkosen auslösen. Die Wirkung von 2-Methyl-3-orthotolyl-4(3H)-chinazolinon wird sowohl in Bezug auf Dauer als auch Intensität mit Reserpin, Chlorpromazin und Codein verstärkt (BOISIER, DUMONT, MALEN, 1958). Diese Substanz wurde unter dem Warenzeichen REVONAL[®] (im folgenden Revonal) von der Firma E. MERCK, Darmstadt, als Schlafmittel in den Handel gebracht.

In der Klinik hat sich Revonal besonders als Einschlafmittel, Wiedereinschlafmittel und in Form von Revonal retard auch als Durchschlafmittel bewährt (DLOUHY, 1960; WESEMANN, 1960; v. SKRAMLIK, 1961; KÜHN und KEIL, 1961; LEINERT, 1963; RAVINA, 1959). Die Einschlafzeit beträgt im allgemeinen 10 bis 20 Minuten; die Verträglichkeit ist gut. Pathologische Veränderungen des Blutbildes, des Urinbefundes und der Pulsfrequenz sind nicht beobachtet worden. Als Nebenwirkungen werden von der Herstellerfirma kurz vor dem Einschlafen auftretende, vorübergehende Parästhesien an den Extremitäten bei besonders empfindlichen Personen genannt. In einem Kollektiv von 182 Kranken konnte DLOUHY (1960) 4 Fälle von morgendlichen Kopfschmerzen nach Revonal-Einnahme beobachten. Nach Untersuchungen von KÜHN und KEIL (1961) werden mindestens 60 % der zugeführten Revonal-Menge in gebundener Form im Harn wieder aufgefunden; 5 Tage nach Absetzen von Revonal konnten diese Autoren keine Revonal-Ausscheidung mehr beobachten.

KÜHN und KEIL (1961) erwähnen einen Suizidversuch mit Revonal, bei dem die Einnahme von 16,0 g ohne nachweisbare Schädigung überstanden wurde. Über drei Fälle von Revonal-Vergiftung berichteten GELDMACHER-MALLINCKRODT und LAUTENBACH (1963). Danach überlebten zwei Personen eine Revonal-Intoxikation mit 4,0 beziehungsweise 12,0 g ohne Folgen, während ein 25jähriger Mann nach Einnahme von wahrscheinlich 8,0 g Revonal starb. IBE (1965) faßt in einer Kasuistik 15 Vergiftungsfälle mit Revonal-Dosen zwi-

schen 4, 0 und 16, 0 g zusammen, die im Reanimationszentrum der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin behandelt wurden. Klinisch standen bei diesen Intoxikationsfällen eine ausgeprägte Hypermotorik und bei hoher Dosierung der tonische Krampfanfall im Vordergrund.

Da die Zusammenhänge der Wechselwirkung von Alkohol und Revonal noch nicht systematisch untersucht worden sind, stehen Versuchen am Menschen in Hinblick auf diese Problemstellung Bedenken entgegen. Um Anhaltspunkte für die gemeinsame Wirkungsweise beider Stoffe beim Menschen zu erhalten, war es Aufgabe dieser Arbeit, die Wechselwirkung zwischen Alkohol und Revonal im Tierexperiment zu untersuchen und daraus Anhaltspunkte für eine gezielte Versuchsanordnung am Menschen zu gewinnen.

E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

I. Methodik

Als Versuchstier diente die weiße Maus, weil an diesem Versuchstier schon zahlreiche diesbezügliche Untersuchungsergebnisse für Vergleichszwecke vorliegen. Es wurden eben erwachsene Tiere beiderlei Geschlechts (NMRI-Stamm, Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten, Tübingen) mit Gewichten zwischen 15 und 28 g verwendet. Sie wurden bei gleichmäßiger Raumtemperatur von 24 ° C und konstanter Helligkeit gehalten sowie mit einer Standarddiät (altromin M) und Leitungswasser ad libitum ernährt.

Jeweils 12 Stunden vor Versuchsbeginn wurde das Futter entzogen, das Trinkwasser jedoch bis 30 Minuten vor Versuchsbeginn belassen; in diesem Zustand wurden die Tiere gewogen. Nach Applikation der Versuchsdosen erhielten sie wieder Futter und Wasser ad libitum.

Die Versuchsdosen wurden in einer Tuberkulinspritze, deren Graduierung eine bis 0,01 ml genaue Dosierung erlaubte, aufgezogen und den Tieren mittels einer Schlundsonde (biegsamer PVC-Schlauch von 1,0 mm Durchmesser) oral verabfolgt.

II. Zubereitung der Revonal-Dosen für die orale Applikation

In Vorversuchen war zunächst die Löslichkeit von Revonal überprüft worden. Dabei zeigte sich, daß dieser Arzneistoff in Äther unlöslich, in Aceton, Alkohol und Wasser dagegen nur wenig löslich ist. Alkohol schied wegen der angestrebten Kombinationsversuche aus. Aceton konnte nicht verwendet werden, da es infolge seiner Eigen-toxizität als dritte Komponente in den Kombinationsversuchen die

Wirkungsweise von Revonal verschleiert hätte. Deshalb wurden zwei Wege beschritten, die eine homogene Verteilung von Revonal im flüssigen Medium und somit eine genaue Dosierung ermöglichten.

1. Revonal-DMSO-Leinöl-Lösung

Größere Revonal-Mengen konnten gut in kleinen Volumina von Dimethylsulfoxyd (DMSO) gelöst (0,6 g DMSO pro 1,0 g Revonal) und mit Leinöl auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt werden. Diese Lösung war mit einer Tuberkulinspritze gut applizierbar und blieb für mehr als 24 Stunden stabil.

DMSO ist seit annähernd 100 Jahren bekannt und wurde bis 1962, als JACOB und HERSCHLER zufällig feststellten, daß DMSO nach lokaler Applikation die Haut außerordentlich schnell durchdringt und in den Kreislauf gelangt, hauptsächlich als hervorragendes Lösungsmittel in der chemischen Industrie verwendet (JOHN, 1965).

Da die mittlere tödliche Dosis von DMSO für die 24-Stunden-Grenze von MALLACH und ETZLER (1965) nach oraler Applikation bei der weißen Maus mit 24,2 g/kg angegeben worden ist, entsprechen die in dieser Arbeit applizierten DMSO-Dosen nicht einmal dem dreißigsten Teil dieser Dosis, so daß eine zusätzliche Eigentoxizität des DMSO nicht ernsthaft zu erwarten war.

Beispiel 1:

Herstellung eines Ansatzes von Revonal, gelöst in DMSO und Leinöl (Dosis: 1000 mg/kg für 20 Versuchstiere)

Statt für 20 wird ein 2,5 mal größerer Ansatz für 50 Tiere von je 25,0 g Gewicht hergestellt. 50 Tiere sollen 1250 mg Revonal erhalten; diese Menge wird abgewogen und in 750 mg DMSO (= 0,68 ml) gelöst. Da eine Dosis in 0,75 ml enthalten

sein soll, werden für 50 Dosen 37,5 ml benötigt. Die Revonal-DMSO-Lösung wird daher mit Leinöl auf 37,5 ml aufgefüllt.

2. Revonal-Wasser-Leinöl-Suspensionen

Nach Angaben von GLAß und MALLACH (1966) über die Löslichkeit von Doriden® wurde Revonal in Wasser und Leinöl zu gleichen Teilen in einem Homogenisator bei 13000 U/min. suspendiert. Diese Suspensionen blieben für mehrere Stunden stabil.

Lösungen (Revonal, DMSO, Leinöl) und Suspensionen (Revonal, Wasser, Leinöl) wurden so bemessen, daß die gewünschte Revonal-Dosis jeweils in 0,75 ml für ein 25,0 g schweres Versuchstier enthalten war. Um größere Meß- und Wiegefehler zu vermeiden, wurde jeweils das 2,5fache der notwendigen Lösungs- beziehungsweise Suspensionsmenge hergestellt, diese Zubereitung verabfolgt und der Rest sogleich verworfen.

Beispiel 2:

Herstellung eines Ansatzes von Revonal, suspendiert in Leinöl und Wasser (Dosis: 400 mg/kg für 20 Versuchstiere)

Statt für 20 wird ein 2,5mal größerer Ansatz für 50 Tiere von je 25,0 g Gewicht hergestellt. 50 Tiere sollen 500 mg Revonal erhalten; diese Menge wird abgewogen. Da eine Dosis in 0,75 ml enthalten sein soll, werden für 50 Dosen 37,5 ml benötigt. Je 18,75 ml Leinöl und Wasser werden der abgewogenen Revonal-Menge hinzugefügt. Im Homogenisator entsteht bei 13000 U/min. und einer Laufzeit bis zu drei Minuten eine milchigweiße Suspension.

III. Bestimmung der mittleren tödlichen Dosis von Revonal

1. Untersuchungen mit Revonal-DMSO-Leinöl-Lösungen

Jeweils 10 Versuchstiere erhielten Revonal-Dosen von 200 bis 1200 mg/kg mit einer Klassenbreite von 100 mg/kg. Bei den Dosen 200 und 300 mg/kg starb kein Tier, bei den Dosen 1100 und 1200 mg/kg starben alle Tiere innerhalb von 24 Stunden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die Berechnung der mittleren tödlichen Dosis erfolgte zunächst nach der von KÄRBER (1931) angegebenen Formel

$$A_m = D_m - \frac{\sum z \cdot d}{m}$$

Darin bedeuten A_m = arithmetisches Mittel = mittlere tödliche Dosis.
 D_m = Dosis, bei der alle Tiere reagieren. z = Halbe Summe der bei je zwei aufeinander folgenden Dosen reagierenden Versuchstiere.
 d = Differenz der Zahlenwerte von je zwei aufeinander folgenden Dosen. m = Anzahl der Versuchstiere pro Gruppe.

Nach der KÄRBERschen Formel wurde für die DL_{50} von Revonal der Wert von 670 mg/kg errechnet. Bei der Überprüfung dieses Wertes in einem Versuch mit 50 Tieren ergab sich unter gleichen Bedingungen jedoch nur eine Letalität von 38 %. Da die DL_{50} also höher als 670 mg/kg liegen mußte, erhielten in weiteren Versuchen je 50 Tiere die Dosis von 700 und 730 mg/kg. Für die Dosis von 700 mg/kg wurde eine Letalität von 62 %, für die von 730 mg/kg eine solche von 92 % ermittelt.

Diese Versuche mit je 50 Tieren zeigten, daß die DL_{50} von Revonal

Tabelle 1

Versuche mit Revonal-DMSO-Leinöl-Lösung

Dosis in mg/kg	200	300	400	500	600	700	800	900	1000	1100	1200
ne	10	10	9	7	6	5	3	1	1	0	0
e	0	0	1	3	4	5	7	9	9	10	10
d	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
z	0	0,5	2	3,5	4,5	6	8	9	9,5	0	
z · d	0	50	200	350	450	600	800	900	950	0	

ne = Zahl der überlebenden Versuchstiere

e = Zahl der nicht überlebenden Versuchstiere

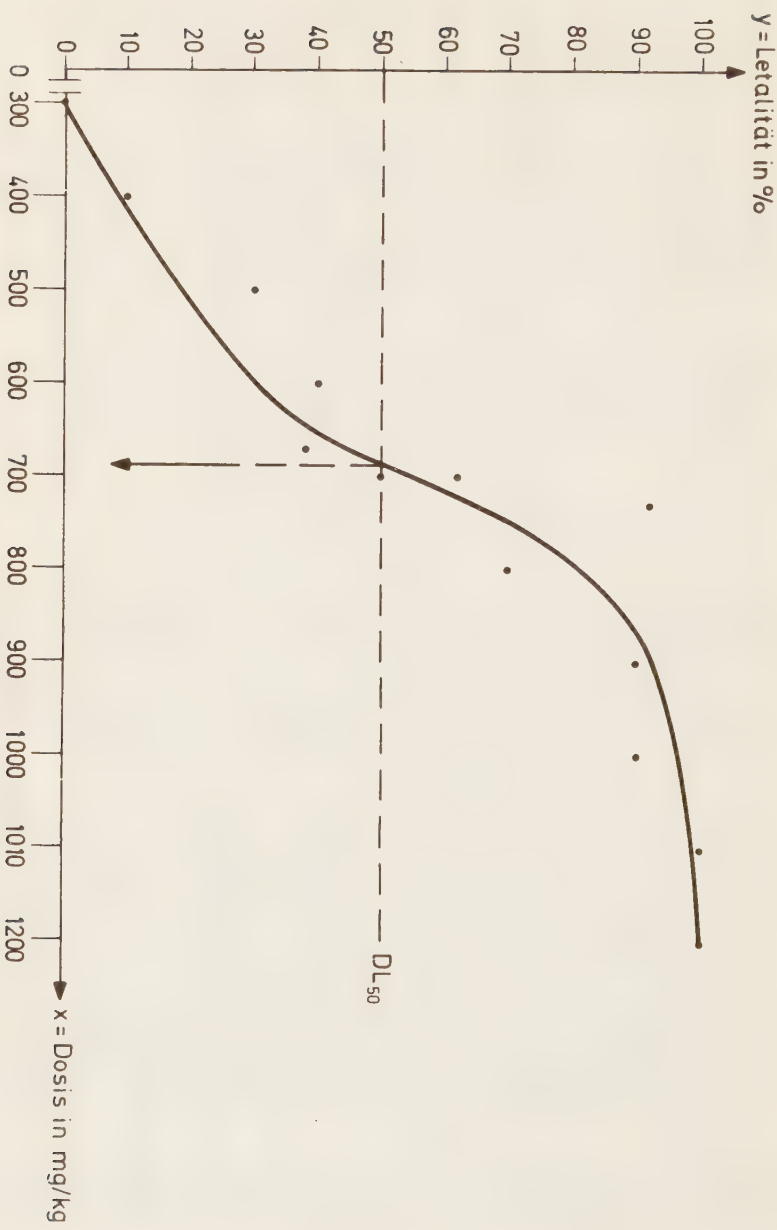
$$\text{KÄRBERsche Formel: } DL_{50} = A_m = D_m - \frac{\sum z \cdot d}{m}$$

$$D_m = 1100, \sum z \cdot d = 4300, m = 10$$

$$A_m = 1100 - \frac{430}{10} = 670$$

DL₅₀ von Revonal berechnet nach KÄRBER: 670 mg/kg

Abbildung 1



nach der KÄRBERschen Formel nicht mit der nötigen Sicherheit zu ermitteln war, da diese bei linearem Anstieg der Dosen auch ein lineares Ansteigen der Letalität voraussetzt. Gerade letzteres trifft, wie Abbildung 1 zeigt, für die Revonal-Wirkung unter den gewählten Versuchsbedingungen nicht zu. Vielmehr scheint die Letalitätskurve nach einer Funktion höheren Grades zu verlaufen. Nach anfänglich relativ flachem Anstieg nimmt die Letalitätskurve von 670 mg/kg (Letalität: 38 %) bis 730 mg/kg (Letalität: 92 %) einen sehr steilen Verlauf, um danach flach und stetig der Letalitätshäufigkeit von 100% zuzustreben.

Da die Kurve von 670 bis 730 mg/kg praktisch geradlinig verläuft, war eine Regressionsberechnung statthaft. So ließ sich aus den Werten 670, 700 und 730 mg/kg die zugehörige Regressionsgerade ⁺

$$y = - 638 + 1 x$$

berechnen. Hiernach ist eine Letalität von 50 % bei einer Revonal-Dosis von 688 mg/kg zu erwarten.

2. Verhalten der Tiere im Versuch

Nach Gabe von 200 mg Revonal/kg Maus wurden die Versuchstiere apathisch, schliefen jedoch nicht ein und überlebten alle die 24-Stunden-Grenze. Nach 300 mg/kg fielen die Versuchstiere in Halbschlaf, aus dem sie nach akustischen und Berührungsreizen jedoch jederzeit taumelnd auffuhren. Alle Tiere überlebten die 24-Stunden-Grenze. Unter der Einwirkung von 400 mg/kg fielen die Tiere nach kurzer Zeit in tiefen Schlaf, aus dem sie etwa nach 12 Stunden erwachten und sich danach apathisch und taumelnd bewegten. Bei den nächst-

⁺ Verwendete Formeln:

$$y = a + bx$$

$$a = \bar{y} - b\bar{x}$$

$$b = \frac{\sum xy - N\bar{x}\bar{y}}{\sum x^2 - N\bar{x}^2}$$

Tabelle 2

Versuche mit Revonal-Wasser-Leinöl-Suspension

Dosis in mg/kg	200	300	400	500	600	700	800	900	1000	1100	1200	1300
ne	10	10	8	7	7	5	1	2	2	2	1	0
e	0	0	2	3	3	5	9	8	8	8	9	10
z	0	1	2,5	3	4	7	8,5	8	8	8,5	9,5	
d	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
z . d	0	100	250	300	400	700	850	800	800	850	950	

ne = Zahl der überlebenden Versuchstiere

e = Zahl der nicht überlebenden Versuchstiere

KÄRBERsche Formel: $DL_{50} = A_m - \frac{\sum z \cdot d}{m}$

$$D_m = 1300, \sum z \cdot d = 6000, m = 10$$

$$A_m = 1300 - 600 = \underline{700}$$

DL_{50} von Revonal berechnet nach KÄRBER: 700 mg/kg

höheren Dosen schliefen die Tiere ebenfalls spontan ein, erwachten jedoch nicht vor 24 Stunden. Ab 1100 mg/kg kamen alle Tiere vor Ablauf von 24 Stunden aus tiefem Schlaf heraus ohne besondere Zeichen der Agonie ad exitum.

Nach Belastung mit Dosen von 400 mg/kg und darüber zeigten die Tiere ein eigentümliches, typisches Verhalten: Aus anscheinend tiefem Schlaf verfielen sie plötzlich in einige Minuten dauernde, klonische Krämpfe. Diese ergriffen hauptsächlich die hintere Bauch- und Rückenmuskulatur und die hinteren Extremitäten; sie wurden von einem Auf- und Niederpeitschen des Schwanzes begleitet. Bei einzelnen Tieren waren auch die Vorderläufe, - jedoch in geringerem Maße -, beteiligt. Bei anderen wurde auch nur das Auf- und Niederpeitschen des Schwanzes beobachtet.

3. Untersuchungen mit Revonal in Wasser-Leinöl-Suspensionen

Zur Ermittlung der DL_{50} erhielten jeweils 10 Versuchstiere die Revonal-Dosen von 200 bis 1300 mg/kg, wiederum in einer Klassenbreite von 100 mg/kg. Bis zu der Dosis von 300 mg/kg starb kein Tier. Nach Gabe der Dosis von 1300 mg/kg starben dagegen alle innerhalb der 24-Stunden-Grenze. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Nach der Formel von KÄRBER ergab sich für die DL_{50} der Wert von 700 mg/kg.

Die Kontrolluntersuchung mit 50 Tieren brachte jedoch eine Letalität von 92 %. Es zeigte sich erneut, daß nach Revonal-Gaben keine lineare Abhängigkeit zwischen Dosis und Letalitätshäufigkeit besteht. Dies zeigt die Letalitätskurve, die in Abbildung 2 dargestellt ist. Auch diese Kurve weist nach ihrer Verlaufsform auf eine Funktion höheren Grades hin, indem sie bis zu der Dosis von 600 mg/kg (Letalität: 30 %) flach ansteigt, von 600 bis 700 mg/kg (Letalität: 92 %) einen steilen Anstieg zeigt, um dann langsam in flachem Verlauf der

Letalitätsgrenze von 100 % bei der Dosis von 1300 mg/kg zuzustreben.

Tabelle 3 DL_{50} -Versuch mit verschiedenen Revonal-Dosen

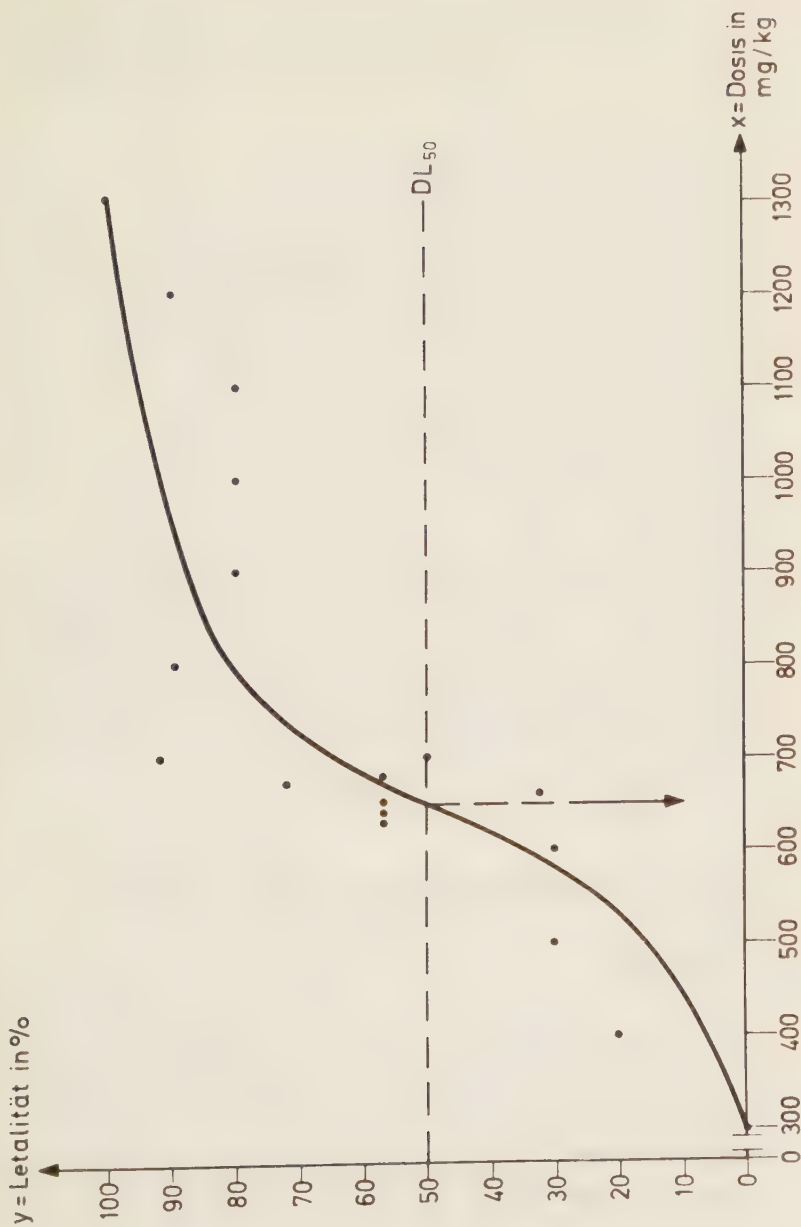
Dosis in mg/kg	N	Effekt innerhalb 24 Stunden		Letalität in %
		nicht überlebt	überlebt	
630	30	17	13	57
640	30	17	13	57
650	30	17	13	57
660	50	16	34	32
670	50	36	14	72
680	30	17	13	57
700	50	46	4	92

Nach diesem Kurvenverlauf war die DL_{50} von Revonal zwischen den Dosen von 600 und 700 mg/kg zu erwarten. Daher wurden in diesem Dosenbereich weitere Versuche mit Gruppen von 30 und 50 Tieren angestellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Für den engen Dosenbereich von 630 bis 700 mg/kg wurde angenommen, daß die Letalitätskurve linear verläuft. Deshalb wurde die Regressionsgerade für diesen Bereich berechnet; sie hat die Formel

$$y = - 402,4 + 0,7 x$$

Abbildung 2



Danach ergibt sich die Letalität von 50 % bei einer Revonal-Dosis von 646 , 3 mg/kg. Der Einfachheit halber wurde für die folgenden Versuche die Dosis von 650 mg/kg als mittlere tödliche Dosis verwendet.

4. Verhalten der Tiere im Versuch

Nach Gabe von 200 mg Revonal/kg Maus wurden die Versuchstiere apathisch, schliefen aber nicht ein, nach 300 mg/kg fielen sie in Halbschlaf, waren aber jederzeit weckbar. Nach 400 mg/kg schliefen die Versuchstiere etwa 12 Stunden, nach höheren Dosen länger als 24 Stunden. Ab 400 mg/kg traten leichte klonische Krämpfe der Hinterläufe und des Rumpfes sowie ein Auf- und Niederschlagen des Schwanzes auf. Diese Erscheinungen konnten höchstens bei einem Drittel der Versuchstiere beobachtet werden; sie waren im Dosenbereich um 1000 mg/kg nicht stärker als im Bereich von 500 mg/kg und hielten nur wenige Minuten an. Die Tiere starben aus dem Schlaf heraus ohne besondere Zeichen der Agonie. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Gabe von Revonal in der mittleren tödlichen Dosis wurde an 150 Tieren mit 840 Minuten, ihre Standardabweichung (s) mit 320 Minuten bestimmt.

IV. Kombinationsversuche mit Revonal und Äthylalkohol

1. Methodik

Die Dosen beider Stoffe wurden nach dem von MALLACH (1966) erörterten Schema gleichzeitig oral verabfolgt. Nach diesem Schema werden in einer Tafel aus 49 Zellen, jede Zelle mit 20 Tieren besetzt, in waagerechter Richtung die Revonal-Dosen, in senkrechter Richtung die Alkoholdosen in abfallender Reihenfolge aufgetragen.

Die DL_{50} von Revonal wurde gleich 1, 000 gesetzt und die weiteren Dosen als Bruchteile davon aufgetragen. In gleicher Weise wurden die Alkoholdosen gegliedert.

Die akute Toxizität des Alkohols wird im Schrifttum etwa übereinstimmend mit 8400 mg/kg angegeben (siehe Tabelle 4). Da der von ETZLER (1967) mit 9000 mg/kg angegebene Wert für die DL_{50} des absoluten Alkohols unter den gleichen Versuchsbedingungen wie in dieser Arbeit und mit demselben Mäusestamm ermittelt wurde, war es angezeigt, diese Dosen für die folgenden Untersuchungen zu verwenden.

Tabelle 4 Akute Toxizität des Äthylalkohols bei der weißen Maus
(perorale Applikation)

DL_{50} von Alkohol in mg/kg	Autoren
8285	LATVEN (1939)
8442 $\pm$ 660	WAGNER und WAGNER (1958)
8469 $\pm$ 982	MALLACH und RÖSELER (1961)
8800 (50 Gew. %)	ETZLER (1967)
9000 (absolut)	ETZLER (1967)

Da Revonal und Alkohol nur schlecht in einer Spritze aufzuziehen wa-

ren, wurden zunächst Revonal-Suspensionen, in der oben beschriebenen Weise hergestellt, und anschließend aus einer zweiten Tuberkulinspritze die vorher nach den Körpergewichten berechneten Alkoholdosen appliziert. Es wurde stets absoluter Äthylalkohol (alcohol aethylicus absolutus, Merck: Nr. 972) verwendet.

Zur Beurteilung der Wirkungen dienten die Letalität innerhalb 24 Stunden und die Überlebenszeiten der bis zu dieser Grenze gestorbenen Versuchstiere. Außerdem wurden alle Krampferscheinungen und deren Intensität während der 24-stündigen ununterbrochenen Beobachtung in die Versuchsprotokolle aufgenommen und bei der Versuchsauswertung berücksichtigt.

2. Versuchsergebnisse

Die Ergebnisse der Kombinationsversuche sind in Tabelle 5 wiedergegeben. In der rechten oberen Ecke jeder Zelle ist die Letalitätshäufigkeit in % vermerkt. In der unteren Zeile gibt die linke Zahl die mittlere Überlebenszeit und die rechte in Klammern gesetzte Zahl die Standardabweichung "s"⁺ der einzelnen Überlebenszeiten in Minuten an. Die waagerechten Reihen (= Zeilen) wurden mit den Buchstaben A bis G, die senkrechten (= Spalten) mit den Buchstaben H bis O bezeichnet.

In der Reihe A werden variable Revonal-Dosen mit der konstanten Alkoholdosis 1,000 kombiniert. Schon durch Mitwirkung der Dosis 0,100 von Revonal erhöht sich die durch Alkohol allein bedingte Letalität von 55 % auf 75 %. Die Revonal-Dosis 0,200 bedingt eine Letalität von 80 %, die Dosis 0,400 eine solche von 90 %. Ab der Revonal-Dosis 0,600 sterben alle Versuchstiere.

⁺ Die Standardabweichung "s" wurde nach der von FREUDENBERG (1962) angegebenen Formel
$$s = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n} - \bar{x}^2}$$
 berechnet.

Tabelle 5

$\frac{b}{a}$	1.000	0.800	0.600	0.400	0.200	0.100	0.000	Zeile
1.000	¹ 367 (283)	² 100 (226)	³ 100 (258)	⁴ 90 (349)	⁵ 80 (400)	⁶ 75 (319)	⁷ 55 (292)	A
0.800	¹¹ 369 (188)	¹² 100 (399)	¹³ 95 (274)	¹⁴ 85 (246)	¹⁵ 70 (380)	¹⁶ 60 (287)	¹⁷ 20 (120)	B
0.600	²¹ 446 (198)	²² 577 (280)	²³ 90 (389)	²⁴ 60 (403)	²⁵ 45 (276)	²⁶ 35 (409)	²⁷ 10 (270)	C
0.400	³¹ 600 (254)	³² 758 (399)	³³ 50 (172)	³⁴ 30 (175)	³⁵ 25 (120)	³⁶ 5 (-)	³⁷ 10 (228)	D
0.200	⁴¹ 668 (410)	⁴² 843 (323)	⁴³ 50 (10)	⁴⁴ 10 (62)	⁴⁵ 5 (-)	⁴⁶ 0 (-)	⁴⁷ 0 (-)	E
0.100	⁵¹ 794 (405)	⁵² 798 (409)	⁵³ 35 (-)	⁵⁴ 15 (89)	⁵⁵ 0 (-)	⁵⁶ 0 (-)	⁵⁷ 0 (-)	F
0.000	⁶¹ 1096 (313)	⁶² 1036 (530)	⁶³ 15 (16)	⁶⁴ 0 (-)	⁶⁵ 0 (-)	⁶⁶ 0 (-)	⁶⁷ 0 (-)	G
Spalte	H	I	K	L	M	N	O	Diagonale

a = Alkohol b = Arzneimittel (Revonal)

In der Reihe B wurde die Alkoholdosis von 0,800 konstant gehalten und mit variablen Revonal-Dosen kombiniert. Die Alkoholdosis allein bewirkt eine Letalität von 20 %. Diese wird durch die Revonal-Dosen 0,100 auf 60 % und 0,200 auf 70 % erhöht. In Gegenwart der Revonal-Dosen 0,400 und 0,600 wurde eine Letalität von 85 % und 95 % beobachtet. Ab der Revonal-Dosis 0,800 starben alle Tiere.

In der Reihe C wurde die Alkoholdosis 0,600 konstant gehalten und die Revonal-Dosen von 1,000 bis 0,000 variiert. Die Revonal-Dosen 0,100 beziehungsweise 0,200 erhöhen die durch Alkohol allein bedingte Letalität von 10 % auf 35 beziehungsweise 45 %. Die Revonal-Dosis 0,400 bewirkt eine Letalitätsquote von 60 %. Bei weiterer Steigerung der Revonal-Dosis um jeweils 0,200 erhöhen sich die Letalitäten um 15 %; bei der Kombination der Alkoholdosis 0,600 mit der Revonal-Dosis 1,000 beträgt sie 90 %.

In der Reihe D wurde die konstante Alkoholdosis 0,400 mit variablen Revonal-Dosen kombiniert. Die Alkoholdosis allein bewirkt eine Letalität von 10 %. Die Kombination mit der Revonal-Dosis 0,100 bedingt keine Steigerung, die Letalität beträgt 5 %. Erst die Revonal-Dosen 0,200 und 0,400 erhöhen die Letalität auf 25 % und 30 %. Bei der Kombination mit den Revonal-Dosen 0,600 und 0,800 beträgt die Letalität 50 %. Die Revonal-Dosis 1,000 bewirkt eine Letalitätsquote von 55 %.

Bei der Kombination kleiner Dosen zwischen 0,000 und 0,200, das heißt, daß in Einzelfällen sogar nur jeweils ein Stoff verabfolgt wurde, starb kein Tier, lediglich bei der Kombination der Revonal-Dosis 0,200 mit der Alkoholdosis 0,200 starb noch eins von zwanzig Versuchstieren.

Betrachtet man die Spalte H, in der die Revonal-Dosis 1,000 konstant gehalten, die Alkoholdosen jedoch variiert wurden, so erkennt

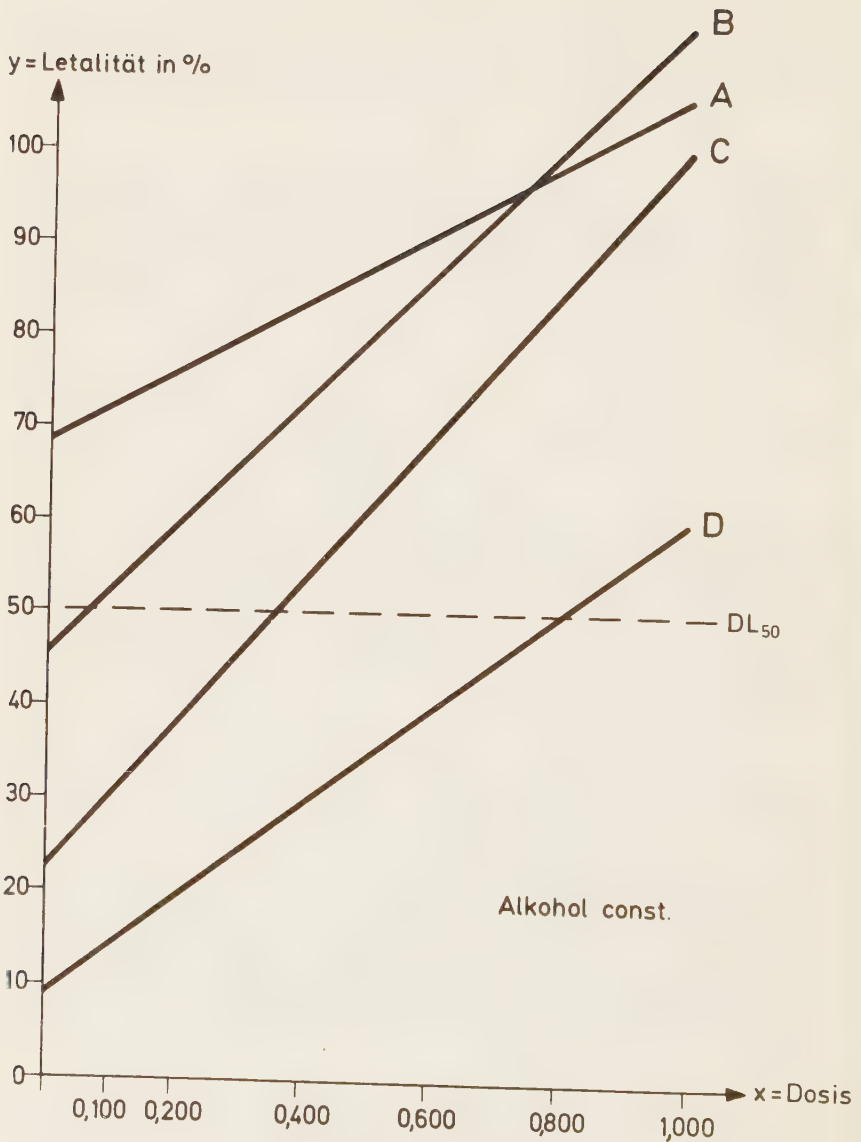
man, daß die kleinen Alkoholdosen 0,100 und 0,200 die mit 50 % erwartete Letalität von Revonal nicht steigern. Erst bei der Kombination mit der Alkoholdosis 0,400 liegt die Letalität mit 55 % über dem Erwartungswert und beträgt bei der Kombination mit der Alkoholdosis 0,600 bereits 90 %. Ab der Alkoholdosis 0,800 sterben alle Tiere.

In der Spalte I wurden die Revonal-Dosis 0,800 konstant, die Alkoholdosen variabel verabfolgt. Die Revonal-Dosis allein bedingt eine Letalität von 15 %. Die Alkoholdosen von 0,100 bis 0,400 erhöhen die Letalität auf 35 % bis 50 %. Bei weiterer Steigerung der Alkoholdosis auf 0,600 erhöht sich die Letalitätsquote auf 90 % und ab der Alkoholdosis 0,800 auf 100 %.

In der Spalte K bedingt die konstante Revonal-Dosis 0,600 allein eine Letalität von 10 %. Durch Kombination mit den Alkoholdosen 0,100 beziehungsweise 0,200 starben 5 beziehungsweise 15 % aller Versuchstiere. Die nächsthöhere Alkoholdosis 0,400 ergibt jedoch schon eine mit 50 % relativ hohe Letalitätsquote, welche durch weitere Steigerung der Alkoholdosis auf 0,600 und 0,800 noch auf 75 und 95 % anwächst. Bei der Kombination mit der Alkoholdosis 1,000 starben alle Versuchstiere.

In der Spalte L, in der die konstante Revonal-Dosis 0,400 und variable Alkoholdosen verabfolgt wurden, starb bei alleiniger Revonal-Gabe kein Versuchstier. Die Kombination mit den Alkoholdosen 0,100 und 0,200 ergab jedoch eine Letalität von 15 und 10 %. Durch weitere Steigerung der Alkoholdosen auf 0,400 und 0,600 erhöhte sich die Letalitätsquote auf 30 und 60 %. Bei Kombination mit den Alkoholdosen 0,800 und 1,000 ergab sich eine Letalität von 85 und 90 %.

Abbildung 3



3. Auswertung der Versuchsergebnisse

Da bei den konstanten Alkoholdosen von 1, 000, 0, 800, 0, 600 und 0, 400 in den Reihen A, B, C und D ein nahezu lineares Abhängigkeitsverhältnis zwischen Dosenkombination und Letalitätshäufigkeit bestand, war es statthaft, für diese Reihen die Regressionsgeraden der Letalität in Abhängigkeit von den Revonal-Dosen bei jeweils konstanter Alkoholdosis zu berechnen. Diese Geraden sind in Abbildung 3 wiedergegeben; für sie gelten die folgenden Formeln:

$$A_y = 68,5 + 37,4 x$$

$$B_y = 46,3 + 67,3 x$$

$$C_y = 24,1 + 76,6 x$$

$$D_y = 9,4 + 51,1 x$$

Da auch die Letalitätskurven der Spalten H, I, K und L, in denen die Revonal-Dosen 1, 000, 0, 800, 0, 600 und 0, 400 konstant gehalten worden waren, in annähernd linearer Abhängigkeit von der Alkoholdosis standen, wurden für diese Spalten ebenfalls die Regressionsgeraden der Letalität in Abhängigkeit von den Alkoholdosen berechnet; sie sind in Abbildung 4 wiedergegeben. Für die Geraden gelten folgende Formeln:

$$H_y = 42,2 + 60,7 x$$

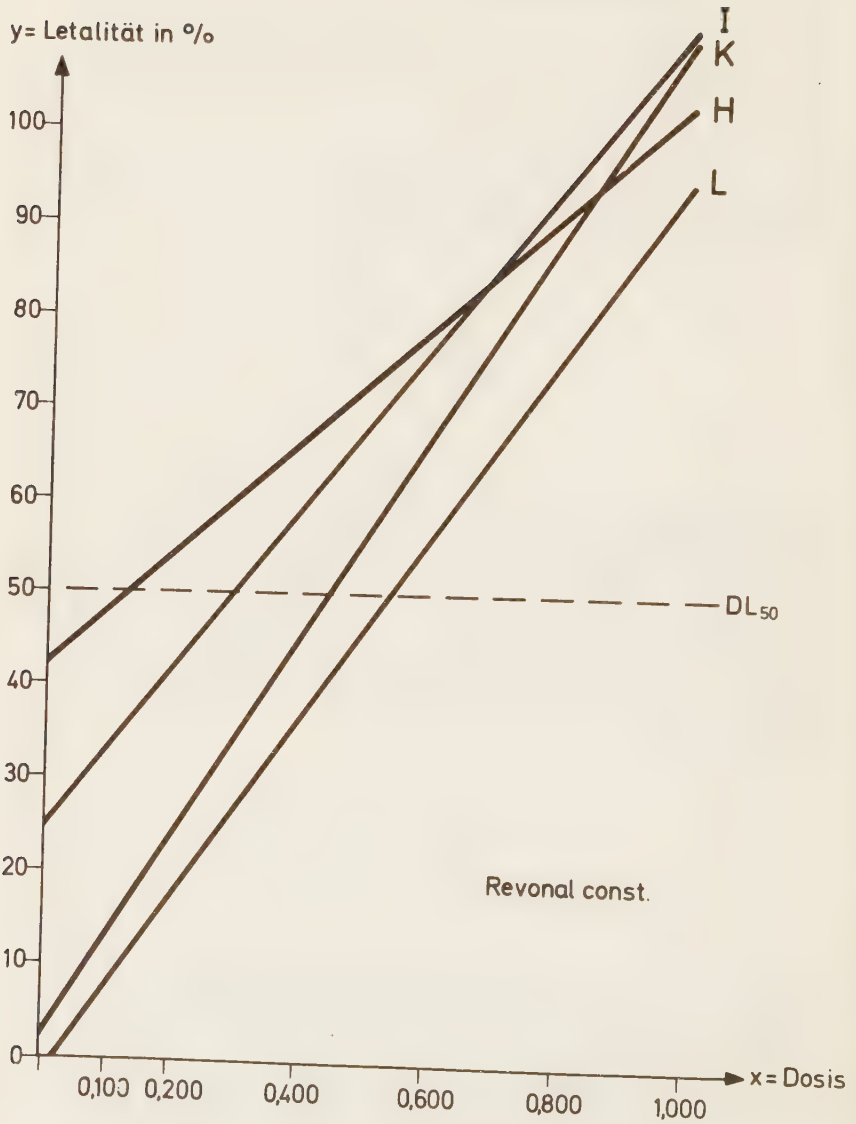
$$I_y = 24,7 + 86,7 x$$

$$K_y = 2,9 + 106,6 x$$

$$L_y = 1,7 + 96,5 x$$

In den Reihen A und B, in denen die Alkoholdosen konstant gehalten worden waren, veränderten sich die Überlebenszeiten nur wenig; vielmehr lagen die mittleren Überlebenszeiten in den einzelnen Reihen mehr oder weniger in gleicher Höhe. Die berechneten Regres-

Abbildung 4



sionsgraden haben folgende Formeln:

$$A_y = 520 - 187 x$$

$$B_y = 752 - 303 x$$

Diese Geraden sind in Abbildung 5 wiedergegeben. In diesem Koordinatensystem sind als unabhängige Variable x die Revonal-Dosen von 0,000 bis 1,000 bei konstanten Alkoholdosen 1,000 und 0,800 und als abhängige Variable y die mittleren Überlebenszeiten in Minuten dargestellt.

Aus der Tabelle 5 ist deutlich zu ersehen, daß die mittleren Überlebenszeiten in den Spalten H, I, K und L, in denen die Revonal-Dosen konstant gehalten worden waren, mit steigender Alkoholdosis deutlich abnehmen. Für die Spalten H und I wurden die Regressionsgeraden der mittleren Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Alkoholdosis bei jeweils konstanten Revonal-Dosen berechnet. Wegen der geringen Anzahl der in den Spalten K und L reagierenden Tiere wurde auf die Berechnung auch dieser Regressionsgeraden verzichtet. Die Geraden für die Spalten H und I sind ebenfalls in Abbildung 5 dargestellt. Für sie gelten folgende Formeln:

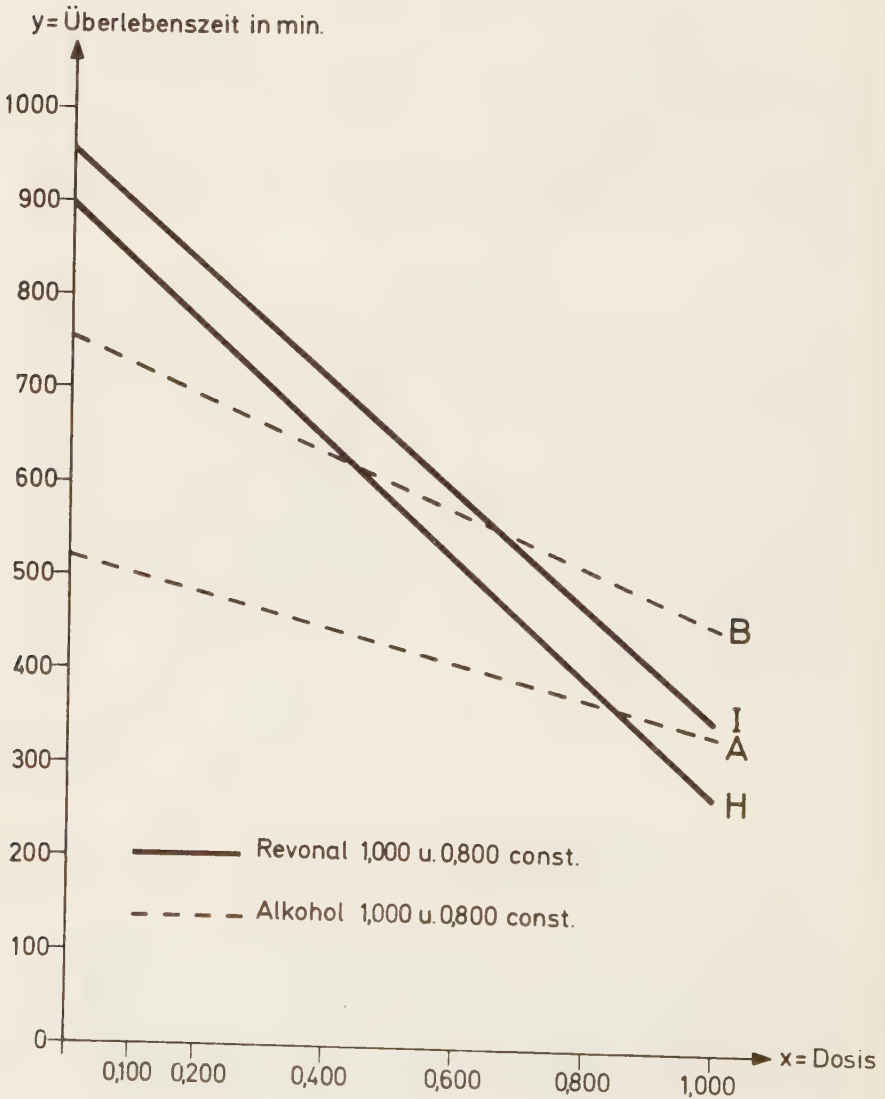
$$H_y = 901 - 636 x$$

$$I_y = 952 - 567 x$$

4. Verhalten der Tiere in den Kombinationsversuchen

In den Reihen A, B und C, in denen die Alkoholdosen von 1,000, 0,800 und 0,600 konstant gehalten worden waren, zeigten die Versuchstiere keinerlei außergewöhnliche Toxizitätszeichen, abgesehen von rasch eintretender tiefer Narkose, leichter Abkühlung und oberflächlicher Atmung wie bei höheren Revonal-Dosen. Da der größte

Abbildung 5



te Teil ad exitum kam, können über die Schlafdauer keine genaueren Angaben gemacht werden. Es sei nur darauf hingewiesen, daß unter der Einwirkung der Revonal-Dosis 0,400 kein Tier innerhalb 24 Stunden post applicationem erwachte. Die Revonal-Dosis von 0,400 entspricht einer Belastung mit 260 mg/kg, bei der die Versuchstiere ohne zusätzliche Alkoholgabe lediglich in leichten Halbschlaf gefallen waren. Auch bei den Revonal-Dosen von 0,200 und 0,100, die einer Belastung mit 130 und 65 mg/kg entsprechen, erwachten die überlebenden Versuchstiere nicht vor 18 bis 20 Stunden. Dagegen war bis zu Revonal-Dosen von 200 mg/kg kein Tier eingeschlafen. Die Versuchstiere, die Alkohol allein erhalten hatten (Spalte 0), waren entweder innerhalb 12 Stunden gestorben oder nach 12 bis 15 Stunden wieder wach.

Mit abnehmender Alkoholdosis in den Reihen D, E, F und bei alleiniger Gabe von Revonal traten zunehmend schwerere Toxizitätserscheinungen - wie auf S.11 beschrieben, - auf. Sie äußerten sich in klonischen Krämpfen im Bereich der hinteren Körperregion und der Hinterläufe sowie in einem Auf- und Niederschlagen des Schwanzes. Diese Toxizitätserscheinungen werden nach Qualität und Quantität in Abhängigkeit von der Alkoholdosis in Tabelle 6 wiedergegeben.

In dieser Tabelle bedeuten schwere Toxizitätszeichen: klonische Krämpfe der hinteren Körperregion und der Hinterläufe. Als mittlere Toxizitätszeichen werden klonische Krämpfe der Hinterläufe und als leichte das Auf- und Niederschlagen des Schwanzes bezeichnet. Die einzelnen Beobachtungen sind auf Gruppen von jeweils 100 Tieren umgerechnet und in Prozentzahlen angegeben. Die Tabelle 6 zeigt deutlich, daß sich Intensität und Häufigkeit der Toxizitätszeichen indirekt proportional der Alkoholdosis verhalten.

Außerdem traten bis auf eine Ausnahme Krämpfe nur bei den Ver-

suchstieren auf, welche die 24-Stunden-Grenze auch überlebten. Diese Beobachtungen betreffen sowohl die kombinierte Revonal-Alkohol-Wirkung, als auch die Revonal-Wirkung allein. Wie schon in den Versuchen zur Ermittlung der mittleren tödlichen Dosis von Revonal beschrieben, kamen auch die Versuchstiere in den Kombinationsversuchen ohne besondere agonale Zeichen aus dem Schlaf heraus ad exitum.

Tabelle 6 Toxizitätszeichen des Revonal in Abhängigkeit von der Alkoholdosis

Reihe	Anteil der DL ₅₀ des Alkohols	Toxizitätszeichen in %			
		schwer	mittlere	leichte	gesamt
G	0,000	17	22	0	39
F	0,100	5	10	1	16
E	0,200	2	19	3	24
D	0,400	0	14	3	17
C	0,600	0	0	0	0

D i s k u s s i o n

Nach eigenen Untersuchungen an mehr als 400 Versuchstieren konnte der Wert für die mittlere tödliche Dosis von Revonal mit 646 mg/kg für die 24-Stunden-Grenze ermittelt werden, wenn Revonal in einer Suspension aus Leinöl und Wasser zu gleichen Teilen verabfolgt wurde. Dagegen betrug dieser Wert 688 mg/kg, wenn Revonal in DMSO und Leinöl gelöst wurde. Auf keinem dieser beiden Wege ließ sich ein linearer Anstieg der Letalität mit Zunahme der Dosis beobachten. Vielmehr stieg, gleich welcher Weg beschritten wurde, die Letalitätsquote zunächst flach an, zeigte dann im Bereich der Dosen von 600 bis 700 mg/kg eine beträchtliche Zunahme, um bei Dosen oberhalb 700 mg/kg wiederum allmählich der absoluten Letalität zuzustreben. Die Formel von KÄRBER zur Bestimmung der mittleren tödlichen Dosis, die ein lineares Abhängigkeitsverhältnis von Letalität und Dosis voraussetzt, ist zur Bestimmung der mittleren tödlichen Dosis von Revonal nicht sonderlich geeignet. Sie wäre dann gut anwendbar, wenn es gelänge, die durch den S-förmigen Verlauf gekennzeichnete Funktion höheren Grades in eine lineare Regression zu transformieren.

Im vorliegenden Falle wurde nach Kenntnis der Dosis-Letalitätskurven der Teil beider Kurven, der einen hinreichend linearen Verlauf zeigte, eingehender untersucht, indem größere Gruppen von Versuchstieren mit Dosen zwischen 630 und 700 mg/kg in Klassenbreiten von 10 mg/kg belastet wurden. Auf diese Weise konnten mit Hilfe der linearen Regression die Werte für die mittlere tödliche Dosis von 646 mg/kg für die Suspension und von 688 mg/kg für die Lösung ermittelt werden. Beide Werte stehen in guter Übereinstimmung mit demjenigen, den die Herstellerfirma mit 670 mg/kg angibt. Der von BOISSIER, DUMONT und MALEN (1958) angegebene Wert von 800

mg/kg für die mittlere tödliche Dosis von Revonal bei oraler Applikation liegt dagegen deutlich höher. Da diese Autoren in ihren Versuchen der besseren Löslichkeit wegen jedoch das Hydrochlorid des 2-Methyl-3-ortho-tolyl-4 (3H)-chinazolinon verwendeten, dürfte dieser Wert auf die raschere Resorption infolge besserer Löslichkeit zurückzuführen sein.

Im Gegensatz zu den Mitteilungen der Herstellerfirma und der Arbeitsgruppe BOISSIER, DUMONT und MALEN, die über keine besonderen Toxizitätserscheinungen unter Revonal-Einwirkung berichteten, konnten während der eigenen Untersuchungen typische Toxizitätszeichen beobachtet werden; diese pflegten nach Applikation von Dosen um 400 mg/kg und darüber aufzutreten. Die Tiere zeigten in etwa einem Drittel der Fälle leichte bis mittelschwere klonische Krämpfe der Hinterläufe und des Rumpfes, dazu ein Auf- und Niederschlagen des Schwanzes. Die Intensität dieser Krämpfe war bei Dosen um 1000 mg/kg nicht wesentlich stärker als bei solchen um 500 mg/kg.

Die gemeinsame Wirkung von Alkohol und Revonal wurde an 960 Versuchstieren geprüft und die Ergebnisse in Tabelle 5 dargestellt. Hier nach üben kleine Alkoholdosen keinen nennenswerten Einfluß auf die durch die mittlere tödliche Dosis vorgezeichnete Letalität von Revonal aus. Dagegen verstärken selbst kleine Revonal-Dosen die durch die DL_{50} von Alkohol bedingte Letalität beträchtlich. Diese Effekte werden durch die in den Abbildungen 3 und 4 dargestellten Regressionsgeraden, die für die Zeilen A bis D und die Spalten H bis L berechnet worden waren, noch deutlicher veranschaulicht, denn die Neigungswinkel der Regressionsgeraden gegen die Abszissenachse sind in den Spalten deutlich größer als in den Zeilen. Nach dieser Darstellung verstärken also kleine Revonal-Dosen die Wirkung des Alkohols beträchtlich, während im umgekehrten Fall kleine Alkoholdosen - zumindest im Tierversuch - keinen erkennbaren Einfluß auf

die Letalität von Revonal ausüben.

Diese Beobachtung wird weiterhin durch das Verhalten der Überlebenszeiten, deren Regressionsgeraden für die Reihen A und B sowie die Spalten H und I in Abbildung 5 dargestellt sind, gestützt. Treffen variable Revonal-Dosen auf die Wirkung einer konstanten Alkoholdosis, so senken schon kleine Revonal-Dosen die Überlebenszeiten nahezu ebenso stark wie große. Am Beispiel der Reihe A bewirkt die Revonal-Dosis 0,100 eine Überlebenszeit von 500 Minuten und die Dosis 1,000 eine solche von 335 Minuten. Im Gegensatz dazu verursachen kleine Alkoholdosen, die auf eine konstante Revonal-Dosis treffen, eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeiten gegenüber großen Alkoholdosen. In der Spalte H hat die Alkoholdosis 0,100 eine um 635 Minuten längere Überlebenszeit zur Folge als die große Alkoholdosis 1,000.

Die Kombinationsversuche weisen darauf hin, daß bei gemeinsamer Einwirkung beider Stoffe Revonal toxischer wirkt als Alkohol. Diese Beobachtung findet weiterhin ihre Bestätigung im Verhalten der Versuchstiere; so zeigte sich, daß die typischen Toxizitätszeichen von Revonal durch gleichzeitige Alkoholgabe abgeschwächt oder sogar unterdrückt wurden. Dabei standen, wie Tabelle 6 zeigt, Intensität und Häufigkeit der Toxizitätszeichen in indirekt proportionaler Abhängigkeit von der Höhe der Alkoholdosis. So wurden bei alleiniger Gabe von Revonal in einem Kollektiv von 60 Versuchstieren 39 % von Krämpfen befallen, während bei gleicher Revonal-Dosis, unter Mitwirkung der Alkoholdosis 0,600, bei 100 Tieren kein einziger Krampfanfall zu beobachten war. Bei alleiniger Revonal-Applikation traten in 17 % der Fälle schwere Krämpfe auf; in der Kombination mit der Alkoholdosis 0,100 lag der Anteil dieser schweren Krämpfe nur noch bei 5 % und in der Kombination mit der Dosis 0,200 bei 2 %. Bei der Kombination von Revonal mit der Alkoholdosis 0,400 traten schwere Kräm-

pfe überhaupt nicht mehr auf.

Im Gegensatz zu der durch Alkoholeinwirkung beschriebenen Linderung der Revonal-bedingten Krämpfe, wirkte gleichzeitiger DMSO-Einfluß krampfsteigernd. Beim Vergleich mit den Versuchstieren, die Revonal in einer Leinöl-Wasser-Suspension erhalten hatten, waren die Krampferscheinungen nach Gabe von Revonal-DMSO-Leinöl-Lösung deutlich stärker. Es wurden ausgedehnte, schwere klonische Krämpfe des ganzen Körpers beobachtet, die bei etwa der Hälfte der Versuchstiere auftraten. Demnach steigern bereits kleine DMSO-Dosen die Krampfwirkung von Revonal im Tierversuch. Aus diesem Grunde war auch, obwohl DMSO ein ausgezeichnetes Lösungsmittel für Revonal ist, von der weiteren Applikation des Revonal in DMSO-Lösung abgesehen worden; denn auf diese Weise wäre die krampflindernde Wirkung des Alkohols wahrscheinlich nicht so deutlich zu beobachten gewesen.

Zwar lag der Wert für die mittlere tödliche Dosis von Revonal in DMSO-Leinöl-Lösung um 42 mg/kg höher als derjenige der Revonal-Suspension, doch läßt sich aus diesem Unterschied im Hinblick auf die erörterten Schwierigkeiten bei der Bestimmung der DL_{50} nicht mit der nötigen Sicherheit der Schluß ziehen, daß kleine Dosen von DMSO die Toxizität von Revonal abschwächen.

Diese Schlußfolgerungen gelten vorerst nur für die geprüfte gleichzeitige Einwirkung beider Stoffe. Kommt dagegen ein Zuführungsintervall in Betracht, so ist mit Abweichungen von den beschriebenen Ergebnissen zu rechnen, wie kürzlich in einer varianzanalytischen Studie über die Wechselwirkungen von DMSO und Alkohol berichtet wurde (ETZLER, HOENLE, JOSWIG, KÖHLER und MALLACH, 1966).

Beobachtungs- oder Versuchsergebnisse über die gemeinsame Wirkung von Revonal und Alkohol beim Menschen sind bislang nicht bekannt geworden. Lediglich DLOUHY (1960) berichtet von einer erfolglosen Revonal-Therapie bei einem Alkoholiker und von einem mit Revonal behandelten Patienten, der am Vortage Alkohol zu sich genommen hatte und frühmorgens etwas benommen und für eine Stunde leicht euphorisch gewesen war. v. SKRAMLIK (1961) warnt vor Alkoholgenuß besonders in Form von Cognac während der Revonal-Therapie, begründet diese Warnung aber nicht näher. Auch die von Karla IBE (1965) beschriebenen fünf Vergiftungsfälle, bei denen der Revonal-Einnahme ein Alkoholkonsum vorausgegangen war, helfen nicht weiter, da weder die Alkoholmengen, noch die Blutalkoholwerte mitgeteilt werden konnten.

Auch wenn die an der weißen Maus gewonnenen Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden dürfen, sollte doch davor gewarnt werden, daß Personen, die unter starker Alkoholeinwirkung stehen, Revonal als Schlafmittel einnehmen. Zwar bedingt die Einnahme einer handelsüblichen Tablette zu 0,2 g für einen 70 kg schweren Menschen nur eine Belastung von circa 3 mg Revonal pro kg, doch zeigt die Praxis immer wieder, daß nicht nur eine sondern zwei, drei und sogar vier Tabletten eingenommen werden, so daß eine stärkere Wechselwirkung zwischen Revonal und Alkohol nicht auszuschließen ist. Überdies wird die mittlere tödliche Dosis von Revonal beim Menschen niedriger liegen als bei der Maus.

Ein Todesfall nach Einnahme von 8,0 g Revonal würde bei einem angenommenen Körpergewicht von 70 kg einer tödlichen Dosis (DL_{100}) von 114 mg Revonal pro kg entsprechen. Bei dem zweiten von GELDMACHER-MALLINCKRODT und LAUTENBACH (1963) mitgeteilten Vergiftungsfall, bei dem nach Aufnahme von 12,0 g Revonal tonisch-

klonische Krämpfe aufgetreten waren, hätte die Dosis unter gleichen Voraussetzungen 171 mg/kg betragen. Anhand der vorliegenden Literatur und der Beobachtungen von IBE (1965) über tödlich verlaufene Revonal-Vergiftungen läßt sich die letale Dosis für den Menschen noch nicht ermitteln, da die Patienten schwerwiegenden Grundkrankheiten oder Komplikationen erlegen sind. Bei 11 von IBE (1965) mitgeteilten überlebten Revonal-Intoxikationen betrug die eingenommene Dosis im Durchschnitt 169 mg/kg (70 bis 258 mg/kg) und die durchschnittliche Dauer der Bewußtlosigkeit 85 Stunden (22 - 132 Stunden).

Nach den beschriebenen Befunden ist eine Beeinflussung der Sinnes- und psychosomatischen Funktionen beim Menschen durch die Wechselwirkung von Alkohol und Revonal im Bereich der üblichen Dosierung zu erwarten. Diese Beeinträchtigungen sind von Bedeutung für die Beurteilung der Verkehrstauglichkeit, die in der gerichtsmedizinischen Gutachtertätigkeit einen breiten Raum einnimmt. Im Tierversuch ist es bereits mit Hilfe der Varianzanalyse gelungen, die Frage nach Wirkung und Wechselwirkung von Alkohol und Arzneimitteln - gemessen an einem bestimmten Merkmal - mit einem definierten Grad an Wahrscheinlichkeit zu beantworten (ETZLER, HOENLE, JOSWIG, KÖHLER und MALLACH, 1966). Die im Tierversuch durchgeführte varianzanalytische Prüfung ist aber auch auf Versuche am Menschen anwendbar, wenn statt der im Tierversuch geprüften Merkmale wie Letalität und Überlebenszeit am Menschen prüfbare Merkmale wie Reaktionsvermögen und Nervenleitgeschwindigkeit untersucht werden. Dazu wäre ein Kombinationsschema, wie es in dieser Arbeit verwendet wurde, prinzipiell sehr geeignet. Zudem könnte für solche Versuche am Menschen ein Kombinationsschema mit vier mal vier Zellen und fünffacher Zellenbesetzung durchaus genügen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die mittlere tödliche Dosis von Revonal in einer Leinöl-Wasser-Suspension wurde nach oraler Gabe bei der weißen Maus mit 646 mg/kg für die 24-Stunden-Grenze bestimmt.

Die gemeinsame Wirkung von Alkohol und Revonal wurde an 960 Versuchstieren geprüft. Dabei zeigte sich, daß kleine Alkoholdosen keinen nennenswerten Einfluß auf die durch Revonal allein bedingte Letalität ausüben; dagegen verstärken schon kleine Revonal-Dosen die durch Alkohol bedingte Letalität beträchtlich.

Dosen um 400 mg Revonal/kg Maus und darüber verursachten bei den Versuchstieren klonische Krämpfe des Rumpfes und der Hinterläufe. Durch gleichzeitige Gabe kleiner Dosen von Dimethylsulfoxyd wurden diese Krämpfe gesteigert, durch kleine Alkoholdosen gemildert und durch mittlere sogar völlig unterdrückt.

Da nach den Versuchsergebnissen kleine Revonal-Dosen die Wirkung größerer Alkoholdosen verstärken, sollte davor gewarnt werden, daß stark unter Alkoholeinwirkung stehende Personen Revonal als Schlafmittel benutzen.

Literaturverzeichnis

- BOISSIER, J. R.,
DUMONT, C. und
C. MALEN
Etude pharmacologique d'un nouvel
hypnotique: La méthyl-2 ortho-tolyl
-3 quinazalone-4.
Thérapie 13, 30 - 45 (1958)
- DLOUHY, R.
Über klinische Erfahrungen mit
einem barbituratfreiem Schlafmit-
tel.
Med. Welt 11, 2731 - 2733 (1960)
- EEROLA, R. und
A. ALHA
Synergismus von Alkohol und Beru-
higungsmitteln.
Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 53,
201 - 210 (1963)
- ELBEL, H.
Neues zur Blutalkoholfrage.
Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 30,
113 - 154 (1938)
- ETZLER, K.
Tierexperimentelle Untersuchungen
über die gemeinsame Wirkung von
Äthylalkohol und Mogadan[®] Roche.
Inaugural-Dissertation (1967)
- ETZLER, K.,
HOENLE, R.,
JOSWIG, E. H.,
KÖHLER, C. und
H. J. MALLACH
Prüfung der statistischen Wechsel-
wirkung von Äthylalkohol und Di-
methylsulfoxyd im Tierversuch.
Arzneimittelforschung 16, 1674 -
1680 (1966)

- IBE, K. Die akute Metaqualon-Vergiftung.
III. Mitteilung. Klinisch-chemisch-
toxikologische Untersuchungen.
Arch. f. Toxikologie 22, 16 - 23
(1966)
- JACOB, St. W. und
R. J. HERRSCHLER zitiert nach H. JOHN
- JETTER, W. W. und
R. McLEAN Poisoning by the synergistic effect
of Phenobarbital and ethyl alcohol.
Arch. Path. 36, 112 (1943)
- JOHN, H. Therapeutische Erfahrung mit
DMSO in der orthopädischen Pra-
xis.
Arzneimittelforschung 15, 1298 -
1305 (1965)
- KÄRBER, G. Beitrag zur kollektiven Behandlung
pharmakologischer Reihenversuche.
Arch. Exp. Pathol. Pharm. 162,
480- 483 (1931)
- KÜHN, R. A. und
E. KEIL Klinische Beobachtungen und Unter-
suchungen bei der Verabreichung
von Revonal als Schlafmittel.
Therapie d. Gegenwart 11, 574 -
576 (1961)
- LANGE, H. J. Noludar, ein neues Schlafmittel.
Med. Klin. 51, 303 - 304 (1956)

- LATVEN, A. J. Pharmakol. 65, 89 - 94 (1939)
- LEINERT Kurzer Beitrag zur Bekämpfung
der Agrypnie.
Privatklinik und Sanatorium 3 (1963)
- MALLACH, H. J. Wechselwirkungen zwischen Alko-
hol und Arzneimitteln im Tierversuch.
Vortrag auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verkehrs-
medizin.
Bad Oeynhausen am 26. 3. 1966
- MALLACH, H. J. und Beobachtungen und Untersuchungen
P. RÖSELER über die gemeinsame Wirkung von
Alkohol und Kohlenmonoxyd.
Arzneimittelforschung 11, 1004 -
1008 (1961)
- MALLACH, H. J. und Tierexperimentelle Untersuchungen
K. ETZLER über die gemeinsame Wirkung von
Dimethylsulfoxyd und Aethylalkohol.
Arzneimittelforschung 15, 1305 -
1308 (1965)
- OSTERHAUS, E. Wissenschaftliche Grundlagen und
Erfahrungen bei gleichzeitiger Ein-
wirkung von Medikamenten und Al-
kohol (Nach dem heutigen Stand).
Med. Sachverständiger 60, 83 - 89
(1964)

- PETER, H. Alkohol und Sedativa.
Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 31,
113 - 154 (1939)
- PRIBILLA, O. Studien zur Toxikologie der Schlaf-
mittel aus der Tetrahydro-pyridin-
und Piperidin-Reihe.
Arch. f. Toxikologie 18, 1 - 86
(1959)
- RAVINA, A. Etude clinique d'un nouvel hypnoti-
que de synthèse non barbiturique.
Presse méd. 22, 891 (1959)
- v. SKRAMLIK, E. Altersschlafstörungen und ihre Be-
handlung.
Der Landarzt 36, 1440 - 1442 (1961)
- WESEMANN, P. Erfahrungen mit "Revonal", einem
barbitursäurefreien Schlafmittel,
in der ärztlichen Allgemeinpraxis.
Der Landarzt 24, 875 - 876 (1960)

Herrn Privat-Dozent Dr. H. J. Mallach danke ich für seine wohlwollende wissenschaftliche Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt dem Direktor des Institutes für gerichtliche Medizin der Universität Tübingen, Herrn Professor Dr. Gg. Schmidt, für wertvolle Hinweise und die Überlassung eines Arbeitsplatzes.

Schließlich danke ich der E. Merck AG, Darmstadt, für die finanzielle Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 9. Juli 1941 wurde ich, Erwin H. Joswig, als Sohn des Oberstudienrates Dr. Erwin Joswig und seiner Frau Marta, geb. Kuhlmann, in Mülheim an der Ruhr geboren. Meine Jugend verbrachte ich in Horn in Lippe und in Wanne-Eickel. In Horn besuchte ich die Volksschule, in Detmold eineinhalb Jahre lang das Jungengymnasium Leopoldium I. Ab 1953 war ich Schüler des Jungengymnasiums Wanne-Eickel.

Am 6. März 1961 bestand ich am Städtischen Neusprachlichen und Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Gymnasium Wanne-Eickel die Reifeprüfung. Im Sommersemester 1961 begann ich das Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg. Hier legte ich am 27.4.1962 das Vorphysikum und am 7.10.1963 das Physikum ab. Nach drei weiteren klinischen Semestern in Marburg setzte ich mein Studium in Tübingen fort. Dort bestand ich Ende Juli 1967 das Medizinische Staatsexamen.

Erwin H. JOSWIG

